

LA NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE (SYNDROME DE LYELL)

Une urgence dramatique d'origine médicamenteuse

G.E. PIÉRARD (1, 2), S. JENNES (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4)

RÉSUMÉ : Les toxidermies sont des réactions médicamenteuses cutanées indésirables. Elles représentent des pathologies fréquentes dont le diagnostic de présomption est fondé sur un faisceau d'arguments structurés. L'aspect histopathologique est souvent évocateur, et il est diversifié en fonction de la nature de la toxidermie. Certaines toxidermies ont un décours indolent et d'autres, comme la nécrolyse épidermique toxique, grèvent de manière sévère le pronostic vital. Il s'agit d'une urgence dermatologique à prendre en charge dans une unité de soins spécialisée pour les grands brûlés.

MOTS-CLÉS : *Toxidermie - Imputabilité médicamenteuse - Médicament - Toxicité médicamenteuse - Nécrolyse épidermique toxique - Syndrome de Lyell*

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (LYELL SYNDROME), A LIFE-THREATENING EMERGENCY OF INTROGENIC ORIGIN

SUMMARY : Cutaneous drug eruptions are frequently encountered. Their putative diagnosis is based on a set of imputability arguments. The histopathological aspect is often suggestive of the dermatosis nature, and varies according to the type of drug reaction. Some drug eruptions follow a benign course, but others including the toxic epidermal necrolysis are severe and life-threatening. It corresponds to a dermatological emergency to be managed in a specialized burn unit.

KEYWORDS : *Drug eruption - Drug imputability - Drug - Drug toxicity - Toxic epidermal necrolysis - Lyell syndrome*

INTRODUCTION

L'iatrogénie cutanée est, par sa fréquence et sa sévérité potentielle, un problème important de santé publique (1). Les toxidermies correspondent aux manifestations dermatologiques des réactions médicamenteuses (2-5). Elles correspondent à des accidents relativement fréquents rapportés à la suite d'une administration systémique de médicaments. Il est rapporté que près de 10 % des patients hospitalisés souffrent d'un effet indésirable médicamenteux, et qu'environ 30 % de ces effets sont graves (2, 6, 7). Tel est le cas de la nécrolyse épidermique toxique (NET), appelée syndrome de Lyell par le passé. Ce sujet a fait l'objet d'un livre récent (Figure 1).

Beaucoup de médicaments d'usage courant peuvent induire des toxidermies chez près de 1 à 3 % des utilisateurs. La majorité des pathologies cutanées induites résulte de réactions idiosyncrasiques, par essence imprévisibles, survenant aux doses thérapeutiques usuelles. Il existe également des effets pharmacologiques ou toxiques directs tels que les alopecies par cytostatiques (8-12). Plus de 90 % des toxider-

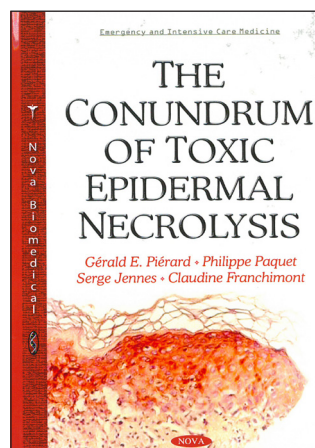


Figure 1. Couverture d'un livre récent relatif à la NET. Publ. Nova Science, Hauppauge, USA, 2015.

mies suivent un décours bénin. Elles sont représentées par les exanthèmes maculo-papuleux et les urticaires. Les formes qui mettent en jeu le pronostic vital sont rares (1 cas pour 10⁴ à 10⁶ patients traités), et ne sont pas habituellement détectées au cours des études avant l'introduction sur le marché d'un nouveau médicament. Ces toxidermies graves doivent être notifiées aux instances de pharmacovigilance afin d'actualiser une évaluation correcte du rapport bénéfice / risque des médicaments.

PRÉSENTATION CLINIQUE

La NET a une présentation caractéristique (12). Après une phase initiale pseudo-grippale aiguë avec fièvre modérée et signes muqueux (conjonctivite, dysphagie), apparaissent des érosions des muqueuses, des macules lenticulaires (Figure 2) et un érythème diffus, souvent douloureux sur lequel surviennent des bulles au toit fragile et des érosions (Figure 3) mettant le derme à nu (12-14). Une atteinte ocu-

(1) Chargé de Cours honoraire, Laboratoire LABIC, Département des Sciences cliniques, Université de Liège. Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, site du Sart Tilman, , Belgique.

(2) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Besançon, France.

(3) Médecin Colonel, Chef de Service, Unité des Brûlés, Hôpital Militaire Reine Astrid, Neder-over-Heembeek, Liège, Belgique.

(4) Chargé de cours adjoint, Université de Liège. Collaborateur clinique, Service de Dermatopathologie, et Consultant, Service de Dermatologie, CHU de Liège, site du Sart Tilman, Liège, Belgique.



Figure 2. Phase initiale d'une NET avec multiples macules lenticulaires érythémateuses.

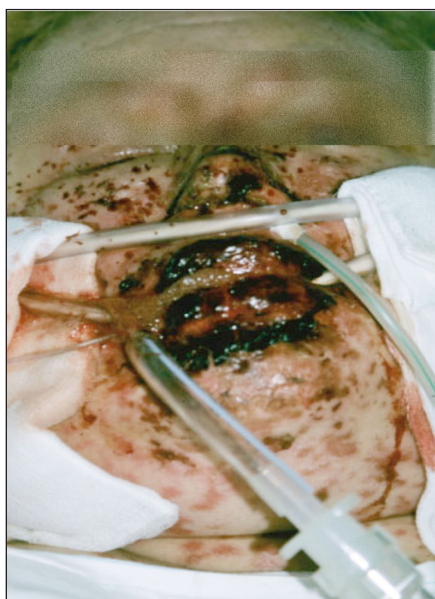


Figure 3. Phase d'état d'une NET avec larges érosions croûteuses.

laire constante (Figure 4A, B) peut entraîner des séquelles telles qu'un syndrome sec avec kérato-conjonctivite ulcérée. D'autres manifestations sont possibles, incluant une insuffisance rénale fonctionnelle par pertes cutanées et hypovolémie, une atteinte respiratoire avec encombrement bronchique lié à des destructions muqueuses ou, plus rarement, un œdème pulmonaire, une atteinte cytolytique hépatique probablement liée aux médicaments responsables ou à leurs métabolites. Une atteinte hématologique à type de lymphopénie et/ou thrombopénie peut se développer. La mortalité atteint environ 25 à 30 % en fonction de l'âge et de l'étendue de la surface épithéliale décollée.

Les infections à germes nosocomiaux sont la cause la plus fréquente de décès avec une porte d'entrée presque toujours cutanée. Le médicament inducteur d'une NET peut correspondre, dans la grande majorité des cas, à des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des sulfamidés



4A



4B

Figure 4. Atteinte oculaire d'une NET.

A : Atteinte modérée

B : Atteinte combinée oculaire et muqueuse

antibactériens (triméthoprime et sulfaméthoxazole), des anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine), et l'allopurinol, ... Il est possible que le métabolisme de ces médicaments dans les kératinocytes soit dévié (12, 15, 16).

Le syndrome de Stevens-Johnson est considéré comme une forme mineure (12, 17) de NET avec atteinte muqueuse prédominante. Le décollement cutané reste, dans ce cas, habituellement inférieur à 10 %. En revanche, la NET est définie par un décollement dépassant 30 % de la surface corporelle. Entre ces deux entités, il existe des formes de chevauchement et de passage.

CONDUITE DE L'ANAMNÈSE

En cas de NET, il faut entreprendre une enquête avec interrogatoire parfois répété du malade, de son entourage, et de ses médecins. Il faut répertorier les médicaments pris de façon effective, quelle qu'en soit la voie d'administration générale.

Pour prendre en compte les critères d'imputabilité, ainsi que pour avertir la pharmacovigilance ou enrichir les données de la littérature, il est nécessaire de colliger un ensemble précis de données: nature des molécules prescrites, doses reçues, voie d'administration, et motif de la prescription.

Il faut toujours considérer la date d'introduction de chaque médicament, la date de l'arrêt, le délai entre la première prise du médicament et le début de l'éruption, la notion de sensibilisation locale ou générale antérieure, ainsi que les notions de première prise ou de réintroduction. Les critères chronologiques et sémiologiques sont variables d'un type d'accident médicamenteux à l'autre.

Il existe divers pièges au stade de la conduite de l'anamnèse. Parmi eux, l'omission de composés qui ne sont pas considérés comme des médicaments (analgésiques ou somnifères pris occasionnellement, édulcorants, produits de «médecines parallèles», ...). Par ailleurs, il faut éviter l'attribution par excès d'une pathologie cutanée à la prise de médicament(s) suite à une coïncidence sans lien de causalité.

DIAGNOSTIC DE CAUSALITÉ

La recherche de la cause d'une NET repose sur un faisceau d'arguments dont aucun n'a souvent une valeur absolue. Cette démarche d'imputabilité est formalisée en pharmacovigilance. Le degré d'imputabilité de chaque médicament administré au patient est évalué par un score intégrant les données chronologiques et sémiologiques (imputabilité intrinsèque) et les données connues relatives aux effets indésirables du médicament incriminé (imputabilité extrinsèque). La déclaration de pharmacovigilance s'impose au clinicien pour tout effet indésirable médicamenteux, particulièrement quand il est encore méconnu ou grave mettant en jeu le pronostic vital, entraînant une invalidité ou une incapacité, ou à l'origine d'une hospitalisation ou d'un prolongement de la durée d'une hospitalisation.

Les toxidermies sont plus fréquentes chez le sujet polymédiqué. Des facteurs de risque individuel comprennent une influence génétique, une anomalie du métabolisme de certains médicaments, et un déficit immunitaire, en particulier l'infection par le VIH.

Pour évaluer les critères d'imputabilité (Tableau I) afin d'introduire la déclaration de pharmacovigilance ou d'enrichir les données de la littérature, il est nécessaire de colliger un ensemble exhaustif de données. Il faut envisager tous les médicaments prescrits avec leur dosage et voie d'administration, la demi-vie des médicaments, les motifs de la prescription, la date d'introduction et d'arrêt, le délai entre la première prise du médicament et le début de l'éruption, ainsi que la notion de première prise ou de réintroduction du médicament. Cette méthode d'imputabilité doit tenir compte de la variabilité des critères chronologiques et sémiologiques.

TABLEAU I. CRITÈRES D'IMPUTABILITÉ MÉDICAMENTEUSE

1. Imputabilité intrinsèque		2. Imputabilité extrinsèque
a) Critères chronologiques	b) Critères sémiologiques	Recherche de données bibliographiques
• Délai entre la première administration du médicament et la survenue de l'accident cutané	• Sémiologie évocatrice ?	
• Evolution de l'atteinte tissulaire après l'arrêt du médicament	• Facteur favorisant et bien validé ?	
• Réadministration du médicament et son éventuel résultat	• Autre étiologie non médicamenteuse ?	
	• Examen complémentaire spécifique et fiable	

IMPUTABILITÉ CHRONOLOGIQUE

Les algorithmes d'imputabilité considèrent qu'une amélioration après arrêt du médicament ou, en revanche, une aggravation lors de sa poursuite, sont des arguments en faveur d'une relation de causalité.

La reproduction de la toxidermie est cependant risquée après réintroduction volontaire du médicament suspect. Une récurrence après réintroduction accidentelle ou, moins rarement, un antécédent d'effet analogue lors d'une prise antérieure ont la même valeur, rendant l'imputabilité très vraisemblable.

La grossesse peut avoir un impact négatif sur la sévérité d'une NET (18). D'autres facteurs augmentent la probabilité du risque d'une toxidermie grave. Parmi eux, certaines infections virales sont parfois documentées.

Exceptionnellement, la démarche d'imputabilité peut justifier des investigations exhaustives quand un médicament suspect apparaît indispensable au patient. Dans les autres cas, la recherche se limite à identifier les seules causes qui nécessiteraient un traitement spécifique.

L'histopathologie cutanée est pratiquée pour étayer un diagnostic de toxidermie, préciser la nature et documenter l'efficacité d'un traitement, ainsi que pour éliminer une autre étiologie. Il faut rechercher des éléments d'orientation en faveur du diagnostic de toxidermie notamment une apoptose/nécrose des kératinocytes. La découverte d'une nécrose du toit d'une bulle est un élément en faveur de son origine toxique, en particulier d'une NET (Figures 5, 6).

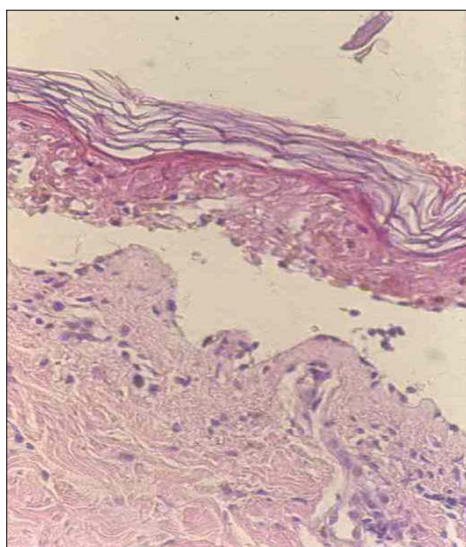


Figure 5. Aspect histopathologique d'une bulle dermo-épidermique jonctionnelle dans une NET.

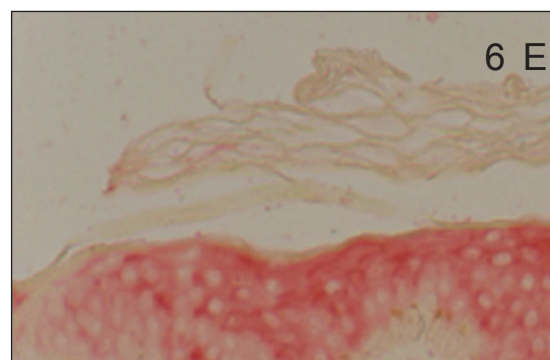
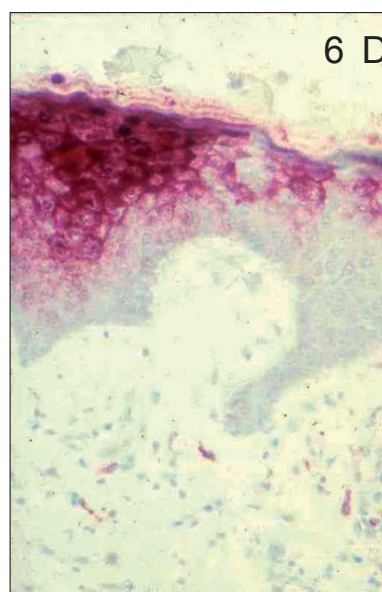
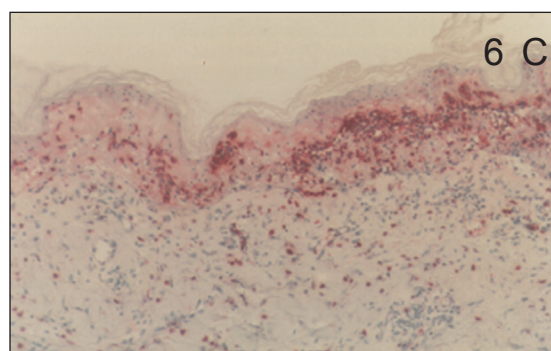
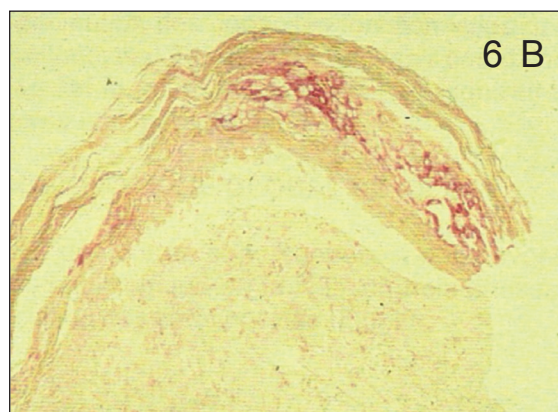
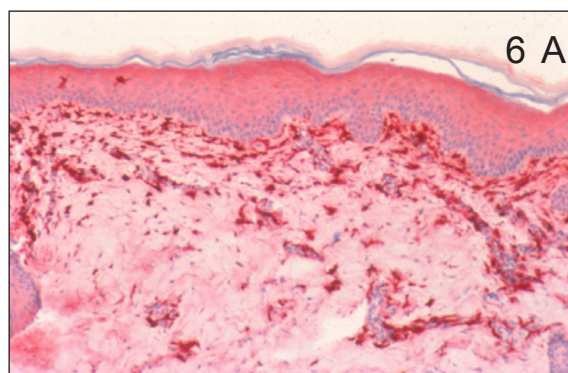


Figure 6. Immunohistopathologie cutanée de la NET
A : Dendrocytes Facteur XIIIa abondants et volumineux.
B : Macrophages Mac 387+ dans l'épiderme lésionnel.
C : Calprotectine dans des kératinocytes.
D : Dépôts massifs de calprotectine dans l'épiderme.
E : TNF- α dans des kératinocytes.

IMPUTABILITÉ EXTRINSÈQUE : ARGUMENT DE NOTORIÉTÉ

La connaissance des médicaments qui sont à risque de déclencher une NET est un argument appuyant la démarche d'imputabilité extrinsèque chez un patient polymédiqué. Il ne s'agit cependant que d'un argument de probabilité. L'imputabilité extrinsèque est particulièrement utile à considérer pour les cytostatiques.

TRAITEMENTS

La prise en charge thérapeutique d'une NET repose essentiellement sur l'éviction rapide du ou des médicaments suspectés. D'une façon générale, il est utile de renoncer à toute prise médicamenteuse inutile. Il convient d'apprécier la gravité de la NET et de décider d'une hospitalisation qui s'impose dans un service adéquat (12).

Dans les toxidermies bulleuses graves, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la NET, il faut veiller au remplissage vasculaire précoce et au maintien des constantes vitales (19). De larges apports hydriques sont très souvent nécessaires pour compenser les pertes percutanées. Des apports nutritionnels caloriques élevés sont requis, ainsi que le maintien de la température corporelle et la garantie de l'antisepsie cutanée par bains et attouchements pluri-quotidiens avec des antiseptiques. Les soins de bouche et des yeux sont requis toutes les quatre heures. Par ailleurs, des cartes bactériennes pluri-hebdomadaires doivent être établies. Un changement fréquent avec mise en culture des sites d'accès aux voies veineuses doit être envisagé en évitant autant que possible la pose en peau lésée. La corticothérapie générale n'a pas fait la preuve de son efficacité, car elle risque de favoriser la sélection de germes pathogènes et de résistances bactériennes. Les immunoglobulines polyvalentes peuvent être proposées dans les formes sévères.

La prévention des toxidermies passe par la déclaration de pharmacovigilance des accidents médicamenteux, qu'ils soient graves ou plus banals, surtout lorsqu'il s'agit d'une molécule d'introduction nouvelle dans la pharmacopée. Il faut remettre un document précis au malade indiquant la ou les molécules suspectées et le type de l'accident médicamenteux observé. Avant toute prescription médicamenteuse, l'anamnèse systématique des patients devrait être réalisée à la recherche d'une notion antérieure de toxidermie.

CONCLUSION

Au terme de la démarche d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque, il devient possible de cerner le ou les médicaments suspect(s) à l'origine d'une NET. En cas de réaction grave, la prise ultérieure de ce(s) médicament(s) est contre-indiquée, ce qui est notifié par écrit sur un document remis au malade et à son médecin traitant.

BIBLIOGRAPHIE

- Hagen JW, Magro CM, Crowson AN.— Emerging adverse cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin*, 2012, **30**, 695-730.
- Paquet P, Flagothier C, Piérard-Franchimont C, et al.— Les toxidermies paroxystiques graves. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 286-292.
- Wolf R, Wolf D, Davidovici B.— In the pursuit of classifying severe cutaneous adverse reactions. *Clin Dermatol*, 2007, **25**, 348-349.
- Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Reginster MA, et al.— Imputabilité médicamenteuse dans les iatrogénies cutanées. *Rev Med Liege*, 2011, **66**, 474-477.
- Hermanns-Lê T, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le spectre des toxidermies. *Rev Med Liege*, 2013, **68**, 44-50.
- Mockenhaupt M.— Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 1-17.
- Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 331.
- Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment j'explore... une perte de cheveux chez un patient cancéreux. *Rev Med Liege*, 2004, **59**, 525-529.
- Piérard-Franchimont C, Quatresooz P, Rorive A, Piérard G.— How to manage hair changes in cancer patients. In: *Handbook of skin care in cancer patients*. Ed. by Verrecken P, Awada A. Publ Novapublishers, New York 2011, pp.120-128.
- Piérard-Franchimont C, Lesuisse M, Humbert P, et al.— Toxic epidermal necrolysis and antifolate drugs in cancer chemotherapy. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 357-360.
- Wei C-Y, Ko T-M, Shen C-Y, et al.— A recent update of pharmacogenomics in drug-induced severe skin reactions. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, **27**, 132-141.
- Piérard GE, Paquet P, Jennes S, Franchimont C.— The conundrum of toxic epidermal necrolysis. *Publ Nova Science Biomed Hauppauge*, 2015, **1**-162.
- Piérard GE, Paquet P.— Facing up to toxic epidermal necrolysis. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, **11**, 2443-2446.
- Paquet P, Piérard GE.— New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf*, 2010, **33**, 189-212.
- Paquet P, Piérard GE.— Toxic epidermal necrolysis: revisiting the tentative link between early apoptosis and late necrosis (review). *Int J Mol Med*, 2007, **19**, 3-10.
- Paquet P, Delvenne P, Piérard GE.— Drug interactions with normal and TEN epidermal keratinocytes. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 352-356.
- Harr T, French LE.— Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy*, 2012, **97**, 149-166.
- Struck MF, Illert T, Liss Y, et al.— Toxic epidermal necrolysis in pregnancy: case report and review of the literature. *J Burn Care Res*, **31**, 816-821.
- Jennes S, Piérard GE, Paquet P.— Deciphering supportive treatment strategies for toxic epidermal necrolysis. *Curr Drug Saf*, 2012, **7**, 361-366.

Les demandes de tirés-à-part sont à adresser au Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be